

アミノ酸アンバランスの栄養生理学的研究-グリシン過剰の影響について

| | |
|-----|---|
| 著者 | 林 寛 |
| 号 | 18 |
| 発行年 | 1961 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/12399 |

氏 名
授 与 学 位
学 位 授 与 年 月 日
学 位 授 与 の 根 拠 法 規
研 究 科, 専 攻 の 名 称

はやし ゆたか
林 寛
農 学 博 士
昭和 37 年 3 月 23 日
学位規則第 5 条第 1 項
東北大学大学院農学研究科
博士課程（農芸化学専攻）

学 位 論 文 題 目

アミノ酸アンバランスの栄養生理学的
研究——グリシン過剰の影響について

指 導 教 官
論 文 審 査 委 員

| | |
|--------|---------|
| 東北大学教授 | 有 山 恒 |
| 東北大学教授 | 有 山 恒 |
| 東北大学教授 | 小 柳 達 男 |
| 東北大学教授 | 市 川 収 |
| 東北大学教授 | 志 村 憲 助 |

論文内容要旨

序 言

蛋白質の栄養価はその構成アミノ酸の量と質によることは今日では異論がなく、従来数多くの研究がある。しかしアミノ酸のバランスの問題については過剰アミノ酸投与の動物に対する影響など、現在なお栄養学的に興味ある研究課題の1つとして残されている。

グリシン過剰の影響については比較的以前から知られているが、何故に過剰のグリシン投与は有害で動物の成長が著しく阻害されるのか、その害作用の機構についての実験的証明はなされていない。

グリシンはすべてのアミノ酸の中でその化学構造が最も簡単であり、しかも光学的異性体の問題もなく、形からみれば生理的に最も穏やかなアミノ酸のようにみえる。しかしその過剰投与の害は激烈で中毒を思わせるものがある。著者はこれらの事に興味をもち、グリシン過剰の害作用につきすでに知られているグリシンの代謝過程に基づき、シロネズミを用いて主として代謝ならびに代謝生成物の面から実験的に検討した。

I 過剰グリシンと動物の成長、組織像、酵素活性および代謝生産物の関係

過剰のゼラチン投与が中毒的な栄養障害を起すことは古くから知られている。この場合の害作用の原因としてはゼラチンに特に多いグリシンの害が考えられる。この過剰グリシンの生理作用の機作を解明するため、ゼラチンを含む食餌を Wistar 系の幼シロネズミ（体重約 60g）に与え、その代謝生産物およびそれに関与すると考えられる酵素活性を検べた。その結果基本食餌中のカゼインをゼラチンで置換するとき、カゼインとゼラチンの比率が 0:18 および 2:16 では体重の減少がはなはだしく、10~14 日で死亡する。（この場合の動物の生存日数はその体重と相関がみられ、大きいものほど長く生存する。）しかしこの比率が 6:12 になれば体重の増加がみられる。肝臓のグリシンオキシダーゼ活性度はゼラチンの量に比例して高値を示し、また肝臓のグリオキシル酸および修酸も増量した。

次にグリシンの投与実験をおこなった。すなわち成熟シロネズミ（体重約 200g）を用いその基本食餌（カゼイン 9%を含む）にグリシンを 5%および10%添加して与えると体重の推移は対照群とはほぼ等しくわずかに増加したが、添加量を 30%、50%および70%にすると著しく体重が低下し、15 日間にグリシン 30% 群は約 15%、50% 群は約 25%、70% 群は約 35%の体重の減少がみられた。なおグリシン過剰投与で肝臓および腎臓にその肥大が、脾臓には萎縮がみられた。

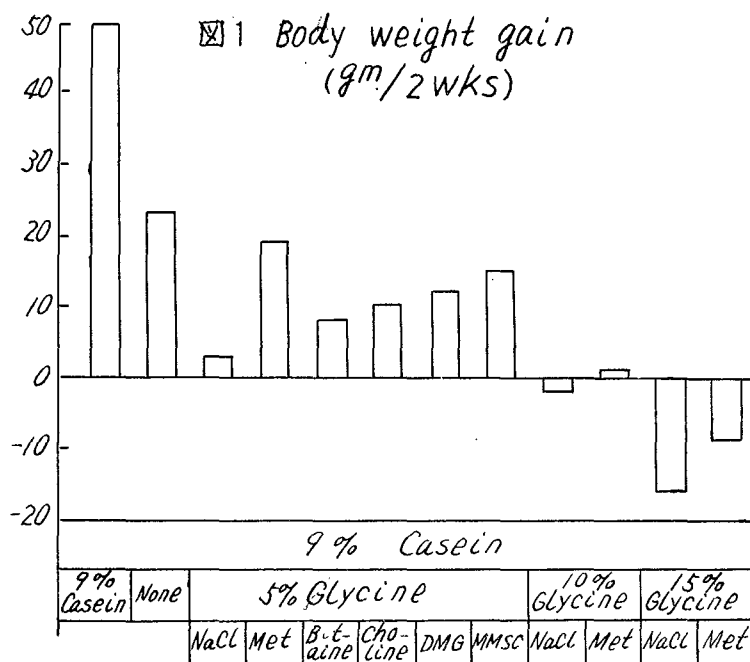
これらの動物の肝臓および腎臓について組織学的検索をおこなった結果、グリシン大量投与で腎臓では軽い糸球体腎炎、肝臓では脂肪浸潤が認められ、グリシンの投与量が多いほどその浸潤は著しく、これら脂肪は肝小葉の中心部に特に多く周辺部に少ない。またグリコーゲンもグリシン投与で減少する傾向を示し、これは Nader らのヒナについての実験結果と一致する。グリシンオキシダーゼ活性度は対照群に較べてグリシンの大量投与で高い値を示す。また肝臓のグリオキシル酸および修酸の量はこの活性度と相関的に活性度が高い程高い値を示し、大体ゼラチン群と同じ傾向が認められた。

II グリシン大量投与とメチル基供与体

グリシンは生体内でメチル化され、種々のメチル化合物を生成することが知られているが、これらの結果大量のグリシンを投与した場合には生体内でメチル基の欠乏が起り、それがグリシン過剰の害作用の1つの要因となることが考えられる。この点を確かめるためにグリシンを大量に投与した幼シロネズミ（体重約 90g）に、メチオニンその他の4種のメチル供与体を腹

腔内注射してその影響を検べた。すなわち基本食餌（カゼイン 9%を含む）にグリシンを 5%, 10% および 15% のレベルで添加して与えたところ、実験 I の成熟ネズミの場合と異なり成長がいずれも著しく阻害され、グリシン 10% および 15% 群では初体重以下であった。グリシン 5% 群でも成長阻害は著しく飼育期間を通し体重増加は僅少であった。

メチル供与体の効果は供与体の種類によって異なり、メチオニンおよびメチルメチオニンスルホニウムクロライド (MMSC) は特に効果が著しく対照群（カゼイン 9%）とほぼ同じ成長を示した。ベタイン、コリンクロライドおよびジメチルグリシンなどは効果が少なかった。またメチオニンはグリシン 10% および 15% 群に対しても著しい効果を示した (図 1)。



肝臓のグリオキシル酸および修酸の量はグリシン投与群はいずれも高い値を示したが、メチオニンおよび MMSC を注射すると低下した。なおグリシン投与で肝臓および腎臓は肥大し脾臓は萎縮するが、メチオニンを注射するとこれらの臓器の変化を防止することができた。また組織学的検索の結果でもグリシン大量投与によって腎臓に現われる病変がメチオニンを注射することで軽減することを認めた。以上の結果よりグリシン大量の害作用を緩和あるいは防止できるのはメチル基供与体の中でメチオニンであることが推定できる。

III グリシン大量投与とメチオニン

メチオニンおよびそのスルホニウム誘導体 MMSC のようなメチル化合物はグリシンの害作用を防止するのに特に有効なことを知った。Hardin および Hove (1951) はグリシン 4% 食餌（カゼイン 10% を含む）の成長阻害がメチオニン、ビタミン E などの添加で緩和されることを報告している。しかしその機構については解明されていない。

本実験ではグリシンの害作用の機構解明のためにメチオニンを経口的に投与して再びグリシン大量の影響について検討した。

カゼイン 9% の基本食餌ではメチオニンがその所要量に対して約 48% 不足している。このよ

うにたゞでさえ不十分なメチオニンが大量のグリシンのために消費され、その結果ますますメチオニンの欠乏をきたすことが考えられる。この点を確かめるためにグリシン5%添加の基本食餌(カゼイン9%を含む)にメチオニンの不足分およびその2倍、3倍のメチオニンを付加してシロネズミ(体重約70g)を飼育した。その結果対照群(グリシン5%添加基本食餌)の成長阻害はメチオニンを0.25%補足することで完全に防止でき、この事実はグリシン投与が動物のメチオニン所要量を増加させること

ならびに食餌中のメチオニン(M)とグリシン(G)の比率(M:G)の重要性を示唆している(図2)。すなわち基本食餌にグリシン5%の添加ではM:G=1:20となり成長は阻害されるが、基本食餌にメチオニン0.25%付加してグリシン5%添加するときはM:G=1:10となり、この場合はグリシンによる成長阻害をよく防止することができた。

肝臓のグリオキシル酸および修酸量はグリシン投与で高い値を示すが、メチオニン付加で値が低下する(図3)。またグリシンによる臓器の変化すなわち肝臓および腎臓の肥大、脾臓の萎縮もメチオニン付加で軽減することができた。

グリシン大量投与による成長阻害がメチオニンの補足で防止できる事実から考えて、尿中のクレアチニンと血清および尿中のメチオニン量を測定した結果、グリシン投与で尿中のクレアチニン排泄量の増加とメチオニン排泄量の減少がみられ、この食餌に更にメチオニンを添加す

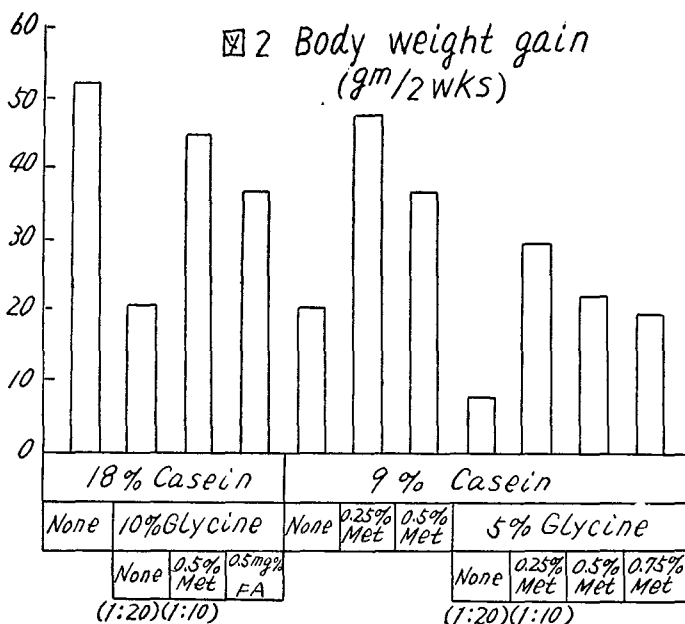


図3 Liver glyoxylic acid and oxalic acid (mg %)

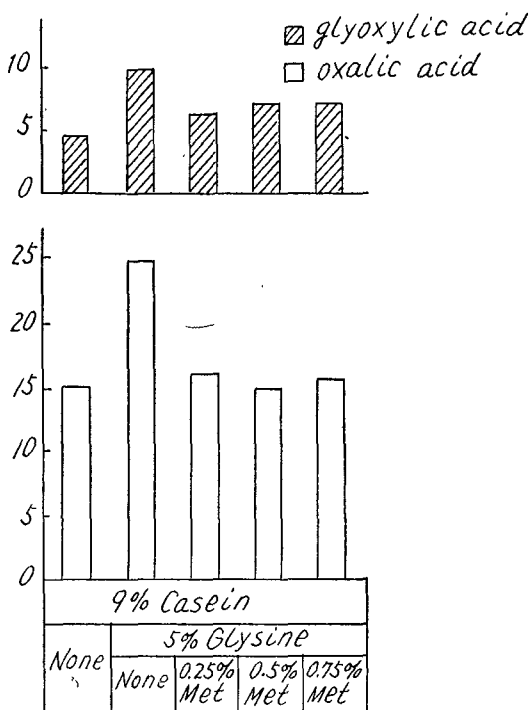
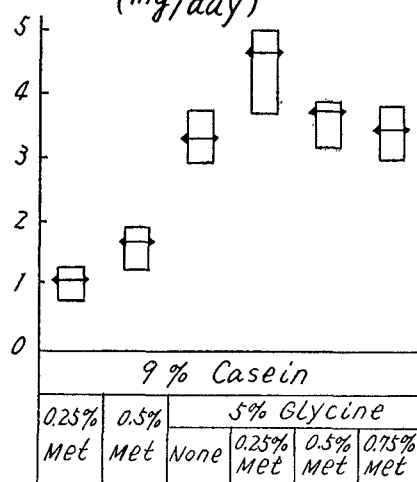


図4 Urinary creatinine excretion (mg/day)



ると勿論メチオニンの排泄量は増加するが、同時に尿中クレアチニンの著明な増量が認められた(図4)。これらの成績からメチオニンはグリシンを無害なクレアチンに変えると同時に、その変化に伴うメチオニンの消耗を補う2つの点においてグリシンに対して解毒的に作用すると思われる。

以上の結果よりメチオニンでグリシンの害が救われるのはグリシン→クレアチンの変化が盛んになり、同時にグリシン→グリオキシル酸、修酸の代謝過程が弱くなることが原因すると考えられ、このことは大量グリシンの害作用の機構の説明ともなる。

IV グリシン大量投与と食餌中のメチオニンとグリシンの比率

付加実験・葉酸投与の影響

実験Ⅲにより動物の栄養を正常に保つには食餌中にメチオニンとグリシンが一定の量的比率に存在することを必要条件とすることを知ったが、この点を更に確認するために食餌のカゼイン、メチオニンおよびグリシンの量をそれぞれ2倍にして動物(体重約100g)に与え、成長、肝臓グリオキシル酸および修酸、尿中クレアチニンおよびメチオニンなどを測定したところ実験Ⅲの成績に近い結果を得た(2図)。このことはM:Gの比がカゼイン含量の如何にかかわらず大体一定しており、M:G=1:20ではグリシンの害作用が現われ、この比を1:10にするとその害作用が防止できることを証明するものである。

グリシンの毒性を緩和する物質としてNaber(1956)はヒナで試験して葉酸(FA)付加の有効なことを報告している。そこで付加実験としてグリシン10%食餌にFAを0.5mg%添加したところかなりの成長がみられ、Naberらの成績とはほぼ一致する成績を得た。この場合のFAが関与する生化学反応としてグリシン→セリンの変化が考えられるので、肝臓その他の遊離セリン量を測定した結果、FA添加により肝臓のセリンは増加の傾向がみられた。

また血清のセリンはFAの添加で著明な増量を示し、これらのことからFAの添加でグリシンからセリンへの転成が促進されることが推測される。このことはグリシンの毒性に対するFAの態度の一端を説明するものと考えられる。

なお実験Ⅲにおいてカゼイン9%の基本食餌にグリシンを添加することでメチオニンの欠乏をきたすことを知ったが、このことを確認するために次のような組織学的検索をおこなった。すなわちメチオニンだけを欠くアミノ酸混合物で動物を飼育し、各内臓の変化を組織学的に調べたところ、実験Ⅰのカゼイン基本食餌にグリシンを添加した場合と同じ傾向の変化を認めた。

V グリシン代謝生産物の投与と組織変化

実験Ⅰ～Ⅳにおいて動物にグリシンを大量に投与すると肝臓グリオキシル酸および修酸量の値が高まることを知り、これらの有害物質の毒性がグリシンの毒作用として二次的に現われる

ものと考えられる。この点を組織学的に証明するためにこれらの代謝生産物を動物に注射あるいは経口的に投与し、腎臓および肝臓の組織像を観察した。グリオキシル酸および修酸の注射は共にシロネズミの成長を低下させた。経口的に修酸ナトリウムを投与した場合も動物の成長阻害が認められ、腎臓の肥大は著しい。グリオキシル酸および修酸の投与による組織学的変化は肝臓よりも腎臓に著しく、グリシンを大量投与した場合と共通した所見が認められた。

以上本研究の主な結論は2つある。1つはグリシンを大量に投与するとその代謝生成物としてグリオキシル酸、修酸などが体内で生成され、これらの毒性が二次的にグリシン過剰の害作用となって現われることであり、他の1つはグリシンを大量投与すると尿中のクレアチニン排泄量が増えるが、この変化のためにメチオニンが消費される結果、動物がメチオニン欠乏の状態となり、これがグリシンの害作用の要因となるということである。

審 査 結 果 要 旨

グリシン大量摂取の害作用の機作を解明するため、シロネズミを実験動物に使用してグリシンの代謝経路に従い代謝生産物の検索並びに測定と動物の組織検査を中心として栄養試験を反覆実施して、グリシン大量の害の主因を次の 2 点に帰納した。

- (1) グリシンとアルギニンからクレアチンを生成する過程においてメチル化のためのメチル基の供与体としてメチオニンが消耗され、その結果メチオニンの欠乏を来し、それがグリシンの害の一要因となる。
- (2) グリシンを大量摂取すると生体内でグリオキシル酸及び修酸が多量に生成され、それ等の毒性が二次的にグリシンの害作用として現れる。グリシン大量の害については比較的早くから知られているが、その機作については今日まで殆んど全く解明が行われていない。本研究はその機作解明に対して一つの実証的根拠を与えたもので、アミノ酸アンバランスの栄養生理の研究分野に寄与するところが大きい。仍って本人は農学博士の学位を授与される資格あるものと認める。